

02 JUN 2005 15:37 307

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
17. Juni 2004 (17.06.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/050594 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07C 41/03,
43/225, 51/15, C07D 339/08

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/012039

(22) Internationales Anmeldedatum:
30. Oktober 2003 (30.10.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 56 362.4 3. Dezember 2002 (03.12.2002) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter
Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): POETSCH, Eike

[DE/DE]; Am Buchwald 4, 64367 Mühlthal (DE).
BINDER, Werner [DE/DE]; Sandweg 3, 64807 Dieburg
(DE). KIRSCH, Peer [DE/DE]; Beethovenring 28, 64342
Seeheim-Jugenheim (DE). TAUGERBECK, Andreas
[DE/DE]; Am Erlenberg 16A, 64285 Darmstadt (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: MERCK PATENT GMBH;
Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT,
RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

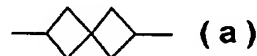
[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING NAPHTHALENE DERIVATIVES

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON NAPHTHALINDERIVATEN



(I)



(57) Abstract: The invention relates to a method for producing a compound of general formula (I): $R-(A^1-Z)_m B-CF_2O-A^2-(A^3)_n-R'$, in which R represents alkyl, in which one or more CH_2 groups can be substituted, independently of one another, by O, CF_2 , $CH=CH$, $CH=CF$, $CF=CF$, with the exclusion of peroxide structures O-O and formaldehyde acetals O- CH_2 -O; A^1 represents, independently of one another, 1,4-cyclohexylene, 2,5-1,3-dioxanylene, 1,3-cyclobutylene or (a); A^2 and A^3 represent 1,4-phenylene, in which independently of one another one to four hydrogen atoms can be substituted by fluorine or one or two CH groups can be substituted by N; Z represents a single bond $-CH_2-CH_2-$, $-CF_2-CF_2-$, $-CH=CH-$, $-CF=CF-$, $-CH=CF-$ or $-CF=CH-$; B represents 2,6-disubstituted naphthalene, 2,6-disubstituted 5, 6, 7,8-tetrahydronaphthalene or 2,6-disubstituted trans-decaline; R' represents R, F, OCF_3 , OCF_2H , CF_3 , Cl, SF_5 , CN, NCS, and m and n independently of one another represent 0 or 1. The method comprises the following steps: a) conversion of a compound of general formula (II): $R-(A^1-Z)_m BX$, in which X represents halogen or =O and the other symbols are defined as cited for formula (I), into a carboxylic acid derivative with the expulsion of group X and introduction of a C1 structural element; b) reaction of the carboxylic acid derivative with a phenol of general formula (III): $HO-A^2(-A^3)_n-R'$, in which A^2 , A^3 , R' and n are defined as cited in formula (I), to form the compound of formula (I).

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I): $R-(A^1-Z)_m B-CF_2O-A^2-(A^3)_n-R'$ in der R Alkyl, in dem eine oder mehrere CH_2 -Gruppen unabhängig voneinander durch O, CF_2 , $CH=CH$, $CH=CF$, $CF=CF$ ersetzt sein können mit der Maßgabe, dass Peroxidstrukturen O-O und Formaldehydacetale O- CH_2 -O ausgeschlossen sind, A^1 unabhängig voneinander 1,4-Cyclohexylen, 2,5-1,3-Dioxanylen, 1,3-Cyclobutylen oder (a) A^2 , A^3 1,4-Phenylene, in denen unabhängig voneinander ein bis vier Wasserstoff durch Fluor oder ein oder zwei CH-Gruppen durch N ersetzt sein können, Z Einfachbindung, $-CH_2-CH_2-$, $-CF_2-CF_2-$, $-CH=CH-$, $-CF=CF-$, $-CH=CF-$ oder $-CF=CH-$, B 2,6-disubstituiertes Naphthalin, 2,6-disubstituiertes 5, 6, 7,8-Tetrahydronaphthalin oder 2,6-disubstituiertes trans-Dekalin, R' R, F, OCF_3 , OCF_2H , CF_3 , Cl, SF_5 , CN, NCS, und m, n unabhängig voneinander 0 oder 1 bedeuten, umfassend die folgenden Schritte: a) Überführen einer Verbindung der allgemeinen Formel (II): $R-(A^1-Z)_m BX$, in der X halogen oder =O bedeutet und die anderen Symbole die in Bezug auf Formel (I) angegebene Bedeutung haben, in ein Carbonsäurederivat unter Abspaltung der Gruppe X und Einführen eines C1-Bausteins; b) Umsetzen des Carbonsäurederivats mit einem Phenol der allgemeinen Formel (III): $HO-A^2(-A^3)_n-R'$, in der A^2 , A^3 , R' und n die in Bezug auf Formel (I) angegebene Bedeutung haben, unter Erhalt der Verbindung der Formel (I).

WO 2004/050594 A1



(84) **Bestimmungsstaaten (regional):** ARIPO-Patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Verfahren zur Herstellung von Naphthalinderivaten

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von flüssigkristallinen Verbindungen, die von Naphthalin und hydrierten Derivaten des Naphthalins abgeleitet sind, und die als Charakteristikum eine -CF₂O-Brücke im Molekül aufweisen. Das Verfahren geht dabei von halogensubstituierten Naphthalinderivaten aus, die nach Überführung in die entsprechenden Säuren über den Umweg der Grignard-Verbindungen in die Zielmoleküle überführt werden. Vorzugsweise geschieht dies über die Dithioorthoester.

Flüssigkristalle haben ein breites Anwendungsfeld gefunden, seitdem vor etwa 30 Jahren die ersten kommerziell anwendbaren flüssigkristallinen Verbindungen aufgefunden wurden. Bekannte Anwendungsgebiete sind beispielsweise Anzeigedisplays für Uhren, Taschenrechner und Telefone. Weitere Anwendungsgebiete sind Displays von tragbaren Computern und Navigationssystemen sowie Videoapplikationen und PC-Monitore. Insbesondere für die zuletzt genannten Anwendungen werden hohe Anforderungen an Schaltzeiten und den Kontrast der Abbildungen gestellt.

Um für kommerzielle Anwendungen brauchbar zu sein, müssen die flüssigkristallinen Moleküle bestimmte Eigenschaften aufweisen. Um Geräte mit einem Flüssigkristalldisplay unter unterschiedlichen Klimabedingungen einsetzen zu können, müssen die Moleküle über einen möglichst großen Temperaturbereich, der im Bereich der Raumtemperatur liegt, eine stabile nematische Phase ausbilden. Die Verbindungen müssen also einen niedrigen Schmelzpunkt und einen hohen Klärpunkt besitzen.

Um niedrige Schaltzeiten verwirklichen zu können, müssen die Moleküle eine niedrige Rotationsviskosität aufweisen. So werden für Videoapplikationen Schaltzeiten von weniger als 16,7 Millisekunden gefordert. Ferner sollen die flüssigkristallinen Moleküle eine hohe dielektrische Anisotropie aufweisen, so dass nur niedrige Schwellenspannungen erforderlich sind. Dies bedeutet einen niedrigen Energiebedarf, so dass beispielsweise in Laptops kleinere und damit leichtere Akkus verwendet werden können. Für die Gestaltung des Displays sind ferner die Doppelbrechungseigenschaf-

ten der Moleküle von Bedeutung, die den Kontrast und den nutzbaren Blickwinkel beeinflussen.

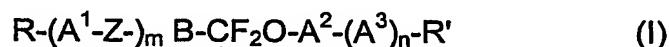
- 5 Um all diese Anforderungen gleichzeitig erfüllen zu können, werden keine reinen Substanzen verwendet, sondern Gemische, die meist 5 bis 15 unterschiedliche Komponenten umfassen. Dies bedeutet, dass die einzelnen Komponenten miteinander verträglich sein müssen, also sich beispielsweise ausreichend ineinander lösen.
- 10 Für moderne Aktivmatrixdisplays wird ein hoher Kontrast der Abbildungen gewünscht. Die flüssigkristallinen Verbindungen müssen daher einen hohen spezifischen Widerstand und eine hohe voltage holding ratio aufweisen.
- 15 Als flüssigkristalline Verbindungen mit einem besonders hohen spezifischen Widerstand haben sich die Verbindungen erwiesen, die fluorhaltige Gruppen in ihrem Molekülgerüst enthalten. So werden zum Beispiel in der EP 0 844 229 A1 flüssigkristalline Verbindungen beschrieben, die eine CF_2O -Brücke enthalten. Zur Herstellung dieser Brücke werden verschiedene Verfahren vorgeschlagen. Nach einem der beschriebenen Verfahren
- 20 wird zunächst ein aromatisches Halogenid in eine Grignard-Verbindung oder in eine lithiierte Verbindung überführt und dann mit Schwefelkohlenstoff in die Dithiocarbonsäure überführt. Die Dithiocarbonsäure wird mit einem Phenol in Gegenwart eines Alkalimetallhydrids und Jod in einen Thioester überführt. Mit einem Fluorierungsmittel wird dann die gewünschte CF_2O -Brücke gebildet.
- 25
- 30 Nach einem anderen Verfahren wird vorgeschlagen, zunächst ein Cyclohexanon mit Tris(dimethylamino)phosphan und Dibromdifluormethan umzusetzen, um ein Difluormethylenhexyliden zu erhalten. An dieses wird zunächst Brom addiert und dann durch Reaktion mit einem Phenolat unter gleichzeitiger Abspaltung von Bromwasserstoff unter Ausbildung einer $-\text{CF}_2-\text{O}$ -Brücke verethert.
- 35 Flüssigkristalline Naphthaline, Tetraline und Dekaline sind seit längerem bekannt (M. Petrzilka, K. Schleich, Helv. Chim. Acta 65, 1982, Seiten 1242

ff., H. Zollinger et al., Helv. Chem. Acta 64, 1981, Seiten 1847 ff., und ibid 66, 1983, Seiten 1574 ff., E. Poetsch, Kontakte 2, 1988, Seiten 15 ff.).

Ihre Verwendung in Flüssigkristallanzeigen ist bisher trotz der breiteren Mesophasen (W. Schäfer, H. Altmann, H. Zschke, H.H. Deutscher, Mol. Cryst. Liq. Cryst. 95, 1983, Seiten 63 ff.), in Vergleich zu den (kommerziell benutzten) Cyclohexyl- und Phenylring-haltigen Verbindungen, unterblieben, offenbar deshalb, weil durch den erhöhten sterischen Anspruch der Naphthalingerüste eine höhere Fließ- und Rotationsviskosität resultiert, die zu unerwünschten, verlängerten Schaltzeiten führt.

Flüssigkristalline Verbindungen, die sich von Naphthalinderivaten bzw. dessen (teil)hydrierten Derivaten ableiten und eine CF₂O-Brücke aufweisen, werden in der DE 40 06921 A1, JP 2000-1116370/10, JP 1133495, WO 00/10952 A1, JP 2001-19649 und JP 2000-355557 beschrieben. Aus den genannten Dokumenten geht zum einen jedoch kein Hinweis hervor, dass die beschriebenen Verbindungen nicht die üblichen, vorstehend dargestellten Nachteile von flüssigkristallinen Naphthalinderivaten aufweisen. Zum anderen offenbaren die genannten Dokumente keine technisch durchführbare Synthese zur Herstellung von Naphthalinderivaten mit CF₂O-Brücken.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist daher die Bereitstellung eines solchen Verfahrens. Diese Aufgabe wird gelöst durch ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R Alkyl mit 1 bis 12 C-Atomen, vorzugsweise mit 1 bis 5 C-Atomen und besonders bevorzugt mit 1, 3 und 5 C-Atomen, in dem eine oder mehrere CH₂-Gruppen unabhängig voneinander durch O, CF₂, CH=CH, CH=CF, CF=CF ersetzt sein können mit der Maßgabe, dass Peroxidstrukturen O-O und Formaldehydacetale O-CH₂-O ausgeschlossen sind,

A¹ unabhängig voneinander 1,4-Cyclohexylen, 2,5-1,3-Dioxanylen, 1,3-Cyclobutylen oder

5



10

A², A³ 1,4-Phenylen, in denen unabhängig voneinander ein bis vier Wasserstoffe durch Fluor oder ein oder zwei CH-Gruppen durch N ersetzt sein können,

Z Einfachbindung, -CH₂-CH₂-, -CF₂-CF₂-, -CH=CH-, -CF=CF-, -CH=CF- oder -CF=CH-,

15

B 2,6-disubstituiertes Naphthalin, 2,6-disubstituiertes 5, 6, 7, 8-Tetrahydronaphthalin oder 2,6-disubstituiertes trans-Dekalin,

R' R, F, OCF₃, OCF₂H, CF₃, Cl, SF₅, CN, NCS, und

20

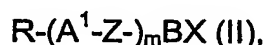
m, n unabhängig voneinander 0 oder 1,

bedeuten,

umfassend die folgenden Schritte:

25

a) Überführen einer Verbindung der allgemeinen Formel

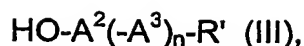


30

in der X Halogen oder =O bedeutet und die anderen Symbole die in Bezug auf Formel (I) angegebene Bedeutung haben, in ein Carbonsäurederivat unter Abspaltung der Gruppe X und Einführen eines C1-Bausteins;

35

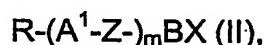
b) Umsetzen des Carbonsäurederivats mit einem Phenol der allgemeinen Formel



in der A^2 , A^3 , R' und n die in Bezug auf Formel (I) angegebene Bedeutung haben, unter Erhalt der Verbindung der Formel (I).

In einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird Schritt a) wie folgt durchgeführt:

a') Überführen einer Verbindung der allgemeinen Formel



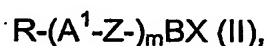
in der X ein Halogen bedeutet und die anderen Symbole die in Bezug auf Formel (I) angegebene Bedeutung haben, in die entsprechende Grignard-Verbindung, Umsetzen der erhaltenen Grignard-Verbindung mit CO_2 und Hydrolyse zur entsprechenden Carbonsäure der Formel



oder einem Salz davon.

In einer weiteren Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird Schritt a) wie folgt durchgeführt:

a'') Überführen einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der X eine $=\text{O}$ Gruppe ist, in ein Bisalkylthionium-Salz durch Umsetzung mit einer geeigneten schwefelhaltigen Verbindung.

Insbesondere im Falle von 2,6-disubstituierten trans Dekalinen ist $\text{X} = \text{O}$.

In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist X in Formel (II) ausgewählt aus der Gruppe Cl, Br, I, besonders bevorzugt ist X = Br.

5 Die Halogen-substituierten Verbindungen der Formel (II) sind auf an sich bekannte Weise zugänglich. Vorzugsweise werden sie aus den entsprechenden Alkoholen hergestellt, durch Umsetzung mit dem entsprechenden Halogenwasserstoff, Thionylhalogeniden oder mittels Halogen/PPh₃. Die Überführung der Verbindungen der Formel (II) in die entsprechende
10 Grignard-Verbindung ist auf die in der DE 102 20 549 A1 beschriebene Art, die sich auf die Herstellung von Dekalinderivate bezieht, möglich. Die erhaltenen Grignard-Verbindungen der Dekalinderivate weisen wegen ihrer konfigurativen Instabilität eine all trans-Konfiguration auf, d.h. sowohl ein axiales wie auch ein äquatoriales Halogenid liefert ein äquatoriales MgBr-Derivat. Diese Stereochemie bleibt auch in den nachfolgenden Säuren (IV)
15 bzw. den daraus gebildeten Umsetzungsprodukten erhalten. Das in der DE 102 20 549 A1 offenbarte Verfahren zur Herstellung von Grignard-Verbindungen ist ein integraler Bestandteil der vorliegenden Anmeldung und durch Bezugnahme eingeschlossen.

20 Das Verfahren zur Herstellung der Grignard-Verbindungen wird nachfolgend nochmals kurz dargelegt, da es in der vorliegenden Erfindung nicht nur zur Herstellung der entsprechenden 2,6-Dekalinderivate, sondern auch zur Herstellung der 2,6-Tetrahydronaphthalin- und 2,6-Naphthalinderivate eingesetzt wird.
25

Hierzu wird eine Verbindung der Formel (II) mit B = 2,6-Dekaliny, 2,6-Tetrahydronaphthyl oder 2,6-Naphthyl und X = Halogen mit Magnesium in einem Lösungsmittel, das mindestens ein unpolares Lösungsmittel und
30 mindestens ein polares Lösungsmittel aufweist, unter externer Wärmezufuhr umgesetzt.

Es ist von besonderem Vorteil, dass die gewünschte Grignard-Reaktion gemäß der Erfindung ohne oder nur mit einem geringen Anteil an beta-Eliminierung, die beispielsweise zu HBr oder HMgBr-Bildung führt, verläuft.
35

Beispiele für geeignete unpolare Lösungsmittel sind aliphatische und aromatische Kohlenwasserstoffe ohne polare Gruppen, beispielsweise Hexan, Cyclohexan, Benzol, Toluol oder Xylol oder Gemische dieser Lösungsmittel.

5

Geeignete polare Lösungsmittel sind beispielsweise Ether, wie etwa Diethylether, Methyl-tert-butylether, Dimethoxyethan, Tetrahydrofuran oder Dioxan.

10

Das Mischungsverhältnis (bezogen auf Volumina) des unpolaren Lösungsmittels oder Gemischs zu dem polaren Lösungsmittel oder -gemisch beträgt in der Regel 10 : 1 bis 1 : 2, vorzugsweise von 8 : 1 bis 1 : 1 und besonders bevorzugt 6 : 1 bis 2 : 1.

15

Ein besonders bevorzugtes Lösungsmittelgemisch ist Benzol und/oder Toluol mit Tetrahydrofuran. Hierbei wird vorteilhafterweise ein Mischungsverhältnis von 5 : 1 bis 3 : 1 gewählt.

20

Neben Lösungsmittelgemischen mit zwei Komponenten sind auch solche mit 3, 4, 5 oder mehr Komponenten einsetzbar, sofern jeweils mindestens ein ausreichend polares und jeweils mindestens ein im wesentlichen unpolares Lösungsmittel vorhanden ist.

25

Die Umsetzung erfolgt vorteilhafterweise bei Siedehitze des Lösungsmittelgemisches unter Normaldruck. Ein bevorzugter Temperaturbereich liegt bei 40 bis 100°C und besonders bevorzugt bei 50 bis 80°C.

30

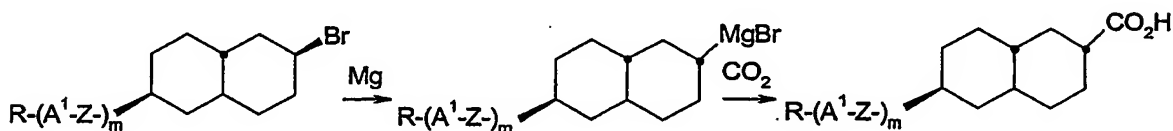
Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform wird Magnesium in geeigneter Form, beispielsweise in Form von Spänen, in einer Schutzgasatmosphäre, beispielsweise Stickstoff, vorgelegt, und ein Teil der Lösung, die die Halogenverbindung der Formel (II) enthält, zugegeben. Die so vorgelegte Menge wird erfindungsgemäß mit dem Magnesium erwärmt und ein geeigneter Starter, beispielsweise Jod oder eine geringe Menge an Dibromethan, zugegeben. Nach Anspringen der Reaktion wird über einen Zeitraum, der bis zu 120 Minuten betragen kann, die Hauptmenge der Lösung zugegeben und das Reaktionsgemisch weitere 5 bis 360 Minuten erwärmt, vorzugs-

35

weise unter Rückfluss. Erst nach vollendeter Zugabe und andauernder externer Wärmezufuhr reagiert der größte Teil des Magnesiums ab, wobei die dazu notwendige Zeit der externen Wärmezufuhr in der Regel länger ist als die vorherige Zugabezeit der Lösung. Die externe Wärmezufuhr ist erfindungsgemäß vorgesehen, um die Reaktion aufrechtzuerhalten, da die Bildung der Grignard-Verbindung nicht ausreichend exotherm ist.

Nach Abkühlen wird die Grignard-Verbindung auf dem Fachmann bekannte Weise abgetrennt und aufgereinigt, vorzugsweise wird die nachfolgende Reaktion unter Verwendung der erhaltenen Reaktionslösung durchgeführt.

Anschließend wird die erhaltene Grignard-Verbindung mit CO_2 umgesetzt. Dabei bleibt die Stereochemie des Moleküls erhalten (vergleiche Schema I, das sowohl für Dekalin - als auch für Tetrahydronaphthalinderivate gilt). Die Darstellung von Naphthalin-, Tetrahydronaphthalin- und Dekalin-carbonsäurederivaten wird generell ohne vorherige Isolation der Grignard-Verbindung durchgeführt, die Grignard-Verbindung wird also in situ erzeugt und direkt mit CO_2 umgesetzt. Es kommen somit die gleichen Lösungsmittel zum Einsatz, die oben in Zusammenhang mit der Herstellung der Grignard-Verbindung erwähnt wurden.



Schema (I)

Um eine Zersetzung des Grignardreagenzes durch eine Zerewitinoff-Reaktion, hervorgerufen durch eine Kondenswasserkontamination auf der Oberfläche des Trockeneises, zu vermeiden, wird vorzugsweise gasförmiges CO_2 eingesetzt.

Nach Beendigung der Reaktion wird durch Hydrolyse die Carbonsäure freigesetzt. Die Carbonsäure bzw. das Salz wird dann auf an sich bekannte Weise isoliert.

Aus der Carbonsäure wird anschließend die Zielverbindung, die eine -CF₂O-Brücke enthält, gebildet. Dazu existieren mehrere Möglichkeiten, von denen einige über die entsprechenden Ester verlaufen.

5 In einer Ausführungsform werden aus den Säuren (IV) und den Phenolen der Formel (III) HO-A²(-A³)_n-R', in der A², A³, R' und n die in Bezug auf Formel (I) angegebene Bedeutung haben, die Ester gebildet, wobei die Edukte unter wasserabspaltenden Bedingungen miteinander zur Reaktion
10 gebracht werden. In vielen Fällen wird eine wasserabspaltende Substanz benutzt, z.B. Cyclohexylcarbodiimid oder das mittels eines gemischten anorganischen Säureanhydrids (SOCl₂, PCl₃, POCl₃, PBr₃) dargestellte Säurehalogenid in Gegenwart einer Base (Pyridin, 4-Dimethylaminopyridin, Triethylamin) zum entsprechenden Ester umgesetzt.

15 Vorzugsweise wird die Umsetzung in Gegenwart von Cyclohexylcarbodiimid durchgeführt, unter dem Fachmann bekannten Bedingungen.

Im Anschluß an die Herstellung der Ester werden diese unter an sich bekannten Bedingungen zu den gewünschten Verbindungen der Formel (I)
20 umgesetzt.

Bevorzugte Methoden umfassen die Schwefelung mit Lawesson-Reagenz (2,4-Bis(4-Methoxyphenyl)-1,2,3,4-dithiadiphosphetan-2,4-dithion) unter Bildung der Thioester als Zwischenprodukt und einer nachfolgenden oxidativen Fluordesulfurierung wobei vorzugsweise ein Bromierungsmittel zur
25 Desulfurierung eingesetzt wird.

Beispiele für geeignete Fluorierungsmittel umfassen aliphatische und aromatische Amin-Fluorwasserstoff-Komplexe, Pyridin-Fluorwasserstoffkomplexe, NEt₃•3HF, 50 % HF in Pyridin, Melamin•HF und Polyvinylpyridin•HF.
30

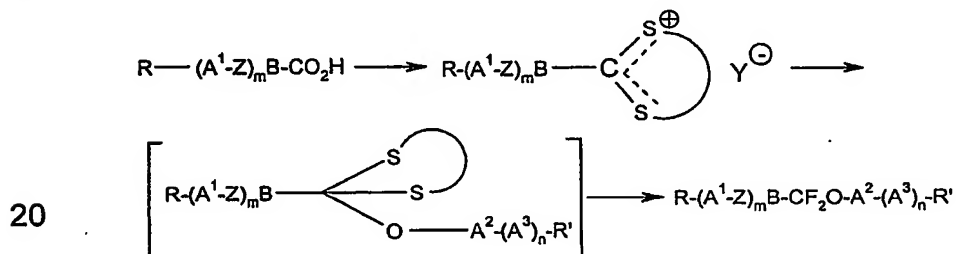
Beispiele für geeignete Oxidationsmittel/Bromierungsmittel umfassen Verbindungen, die Haloniumäquivalente freisetzen, vorzugsweise aus der Gruppe Dibromhydantoin, Dimethyldibromhydantoin, N-Bromsuccinimid, N-Iodsuccinimid, 1,3-Dibrom-5,5-Dimethylhydantoin, SO₂Cl₂, SO₂ClF,
35

Nitrosonium- und Nitroniumsalze, Chloramin T und Brom, besonders bevorzugt Brom.

Für die vorstehend genannten Herstellungsverfahren wird beispielsweise verwiesen auf T. Hiyama et al., Bull. Chem. Soc. Jpn. 73, 2000, 1875; und Tetrahedron Letters 33, 1992, 4173.

Die am meisten bevorzugte Methode zur Herstellung der Ether (I) aus den Säuren (IV) ist die Überführung in die Bis(alkylthio)carbenium-Salze (V) und deren Überführung in die gewünschten Verbindungen der Formel (I), durch Umsetzung mit den Phenolen der Formel (III) in Gegenwart eines Fluorierungsmittels und eines Oxidationsmittels.

Das Verfahren ist in dem nachfolgenden Schema (II) dargestellt.



Schema (II)

Dabei wird die Carbonsäure (IV) mit einem Alkylthiol zum Bis(alkylthio)carbenium-Salz (V) umgesetzt. An Stelle einer Carbonsäure kann auch ein Carbonsäurederivat, in dem an Stelle der -OH-Gruppe Halogen, Pseudohalogen, substituiertes Sulfonat, Alkoxy oder Phenoxy vorhanden ist, oder ein Anhydrid eingesetzt werden. Dies ist jedoch nicht bevorzugt, da dies einen weiteren Reaktionsschritt umfassen würde.

Vorzugsweise werden Thiole verwendet, die zur Ausbildung eines cyclischen Kations führen. Insbesondere geeignet sind Ethandithiol, Propanedithiol und 1,2-Benzoldithiol, die zur Ausbildung von Dithianylium- bzw. Dithiolanyliumsalzen führen. Das Salz (V) wird anschließend mit einem Phenol (III) zum Orthoester (VI) umgesetzt. Dieser wird im allgemeinen nicht

isoliert, sondern direkt oxidativ fluorierend zum Ether (I) umgesetzt. Das vorstehend beschriebene Verfahren zur Herstellung der Ether (I) wird in der WO 01/64667 beschrieben. Dieses Verfahren ist ein integraler Bestandteil der vorliegenden Anmeldung und durch Bezugnahme in diese eingeschlossen.

In einer alternativen Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird das Bisalkylthionium-Salz ausgehend von einer Keto-Verbindung der Formel (II), in der X eine =O-Gruppierung und B ein Dekalinyrest ist, erhalten.

Diese Herstellung geschieht auf an sich bekannte Weise. Beispielhaft sei hier auf D.J. Ager, Org. React. 38, 1990, Seiten 1 bis 223, insbesondere die Seiten 63, 95 und 96, verwiesen. Dabei werden Ketone zu dem deprotonierten 2-Silyl-(1,3)-dithian gegeben und nach Erwärmen über 15 bis 90 Minuten auf Zimmertemperatur gegebenenfalls weitere 90 Minuten bei dieser Temperatur gehalten. Nach üblicher Aufarbeitung unter Zugabe von NH_4Cl -Lösung werden so Ketendithioketale erhalten, die nachfolgend in die Bisalkylthionium-Salze überführt werden. Dies geschieht im allgemeinen durch Ansäuern. Danach wird das erhaltene Salz in Gegenwart eines Fluorierungs- und Oxidationsmittels mit dem Phenol (III) zur Verbindung (I) umgesetzt. Ein erfindungsgemäß bevorzugtes Verfahren zur Herstellung der Ketendithioketale ist die Umsetzung mit einem 2-Silyl-1,3-Dithian, das gegebenenfalls substituiert sein kann. Besonders bevorzugt ist der Einsatz von 2-Trimethylsilyl-1,3-dithian. Die Umsetzung erfolgt vorzugsweise in Gegenwart einer deprotonierenden Verbindung, beispielsweise Alkylolithium, vorzugsweise n-Butyllithium. Vorzugsweise liegt die Reaktionstemperatur bei Werten von -130 bis 0°C , besonders bevorzugt -35 bis 0°C . Bevorzugte Lösungsmittel sind ausgewählt aus der Gruppe der Ether und Halogenalkane, beispielsweise Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dichlormethan bzw. Gemische daraus.

Das Verfahren der Herstellung von Bis(alkylthio)carbeniumsalzen aus Ketonen und die Umsetzung zu Verbindungen mit CF_2O -Brücke ist in der DE 101 05313 A1 beschrieben. Der sich auf dieses Verfahren beziehende Teil der DE 101 05313 A1 ist ein integraler Bestandteil der vorliegenden Erfindung und durch Bezugnahme eingeschlossen.

Die Säure, die zur Protonierung des Ketendithioketals eingesetzt wird, ist eine der allgemeinen Formel H^+Y^- , wobei Y^- ein nicht- oder schwach-koordinierendes Anion ist. Vorzugsweise ist Y^- ausgewählt aus der Gruppe Halogenide, Tetrafluoroborat, Hexafluorophosphat, Perchlorat, Alkylcarbonat, Arylcarbonat, Alkylsulfonat und Arylsulfonat. Dabei können in den Alkyl- und Arylgruppen, ein, mehrere oder alle H-Atome durch Fluor oder Chlor substituiert sein. Besonders bevorzugte Säuren sind Trifluormethansulfonsäure und Tetrafluorborsäure-Diethyletherkomplex.

Die Säure wird in etwa äquimolarer Menge bezogen auf die umzusetzenden Ketendithioketal-Einheiten eingesetzt. Die Umsetzung erfolgt vorteilhafterweise bei einer Temperatur in einem Bereich von -80 bis $+30^\circ\text{C}$ in einem inerten polaren Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch. Geeignete Lösungsmittel sind beispielsweise Ether und Halogenalkane und Gemische daraus, beispielsweise Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dichlormethan.

Das Bis(alkylthio)carbeniumsalz weist vorzugsweise ein nicht- oder schwach-koordinierendes Anion auf, das besonders bevorzugt ausgewählt ist aus der Gruppe, die gebildet ist von Tetrafluoroborat, Hexafluorophosphat, Perchlorat sowie Perfluoralkylsulfonat, insbesondere Trifluormethansulfonat. Diese Salze sind einfach zu verarbeiten, da sie kaum hygroskopisch sind.

Bei der Umsetzung der Bis(alkylthio)carbeniumsalze mit den Phenolen (III) können als Oxidationsmittel übliche Oxidationsmittel verwendet werden. Bevorzugt wird als Oxidationsmittel eine Verbindung eingesetzt, die Haloniumäquivalente freisetzt. Beispielhafte Oxidationsmittel sind Dimethyldibromhydantoin, N-Bromsuccinimid, N-Jodsuccinimid, 1,3-Dibrom-5,5-Dimethylhydantoin und Brom. Besonders bevorzugt ist Brom, da sich die entstehenden Bromide leicht abtrennen lassen. Ebenfalls geeignet sind beispielsweise SO_2Cl_2 , SO_2ClF , Nitrosonium- und Nitroniumsalze sowie Chloramin T.

Als Fluorierungsmittel können übliche Fluorierungsmittel eingesetzt werden. Besonders bevorzugt wird das Fluorierungsmittel ausgewählt aus der

Gruppe die gebildet ist von aliphatischen und aromatischen Amin-Fluorwasserstoff-Komplexen, Pyridin-Fluorwasserstoffkomplexen, $\text{NEt}_3 \cdot 3\text{HF}$, 50 % HF in Pyridin, Melamin \cdot HF und Polyvinylpyridin \cdot HF.

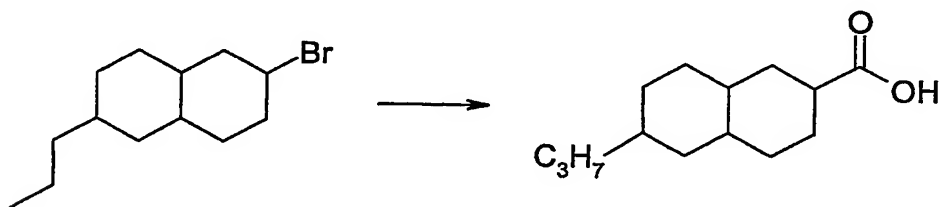
5 Die Erfindung wird in den nachfolgenden, nicht beschränkenden Beispielen erläutert.

Beispiel 1

10

Herstellung von 6 β -Propyl-(4 $\alpha\alpha$, 8 $\alpha\beta$)-decahydronaphthalin-2 α -carbonsäure.

15



20 10,0 g (0,4111 mol) Magnesium-Späne wurden vorgelegt und anschließend eine Lösung von 100,0 g (0,386 mol) n-Propyl-cis-decalinylbromid (2 β -Brom-6 β -propyl-(4 $\alpha\alpha$, 8 $\alpha\beta$)-decahydronaphthalin) in 770 ml eines 4:1-Gemisches von Benzol und Tetrahydrofuran in der Siedehitze zugegeben. Nach beendeter Zugabe wurde weitere 30 Minuten unter Rückfluß gekocht und anschließend auf -10°C gekühlt. Nun wurde CO₂ (durch Verdampfen von Trockeneis erhalten) eingeleitet. Die Temperatur stieg auf 15°C. Nach beendeter Reaktion wurde Wasser zugegeben, mit HCl angesäuert und mit 600 ml Methyl-tert-butylether verdünnt. Die organische Phase wurde abgetrennt und einrotiert. Das erhaltene Rohprodukt wurde aus Heptan umkristallisiert. Es wurden 36,4 g (41,9 %) des Produktes als Kristalle in einer Reinheit von 99,6 % erhalten.

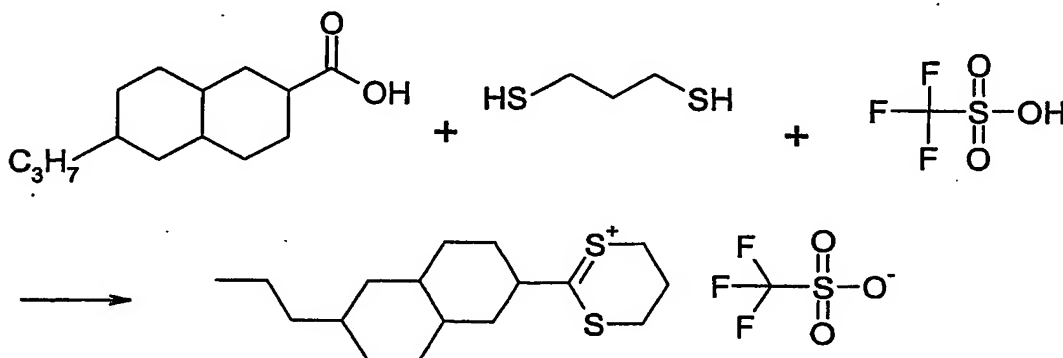
25

30

35

Beispiel 2

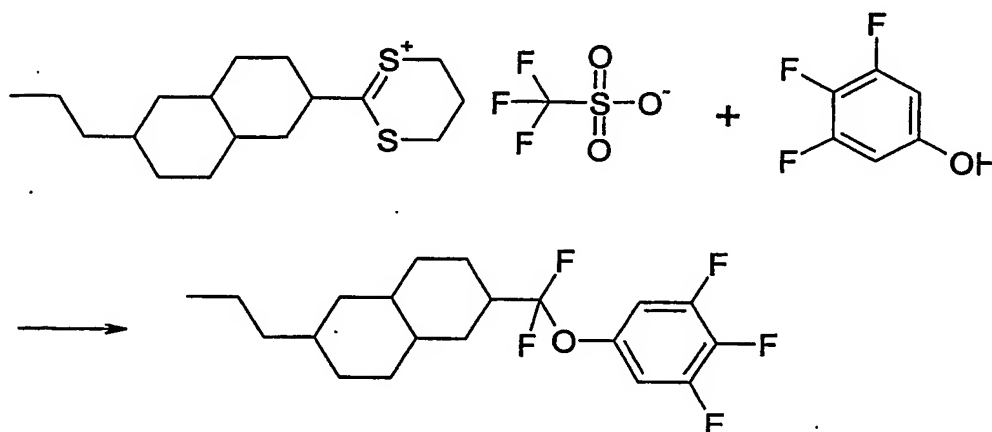
Herstellung von 2-(6 β -Propyl-(4 α , 8 α)-decahydronaphthalin-2 α -yl)-1,3-dithian-2-ylum-trifluormethansulfonat.



15,4 g (0,069 mol) der in Beispiel 1 erhaltenen Säure wurden mit 6,915 ml (0,069 mol) 1,3-Propandithiol und 15,6 ml (0,177 mol) Trifluormethansulfonsäure umgesetzt, indem die Säure und das Thiol vorgelegt und Trifluormethansulfonsäure zugetropft wurde. Nach Abschluß der leicht exothermen Reaktion wurde über 75 Minuten bei 120°C gerührt. Nach Abkühlen auf ca. 80°C wurden 42 ml Dibutylether zugegeben. Nach Zugabe von weiteren 100 ml Dibutylether wurde die Lösung über Nacht bei -20°C aufbewahrt. Es wurden 49,2 g eines Öls erhalten, das als solches in die nächste Stufe eingesetzt wurde. Der Gehalt an Dithianylum Salz wurde auf 50 % geschätzt. Durch Digerieren mit Diethylether bei -80°C lassen sich 21,9 g Kristalle aus dem bei einem Wiederholungsansatz erhaltenen Öl gewinnen.

Beispiel 3

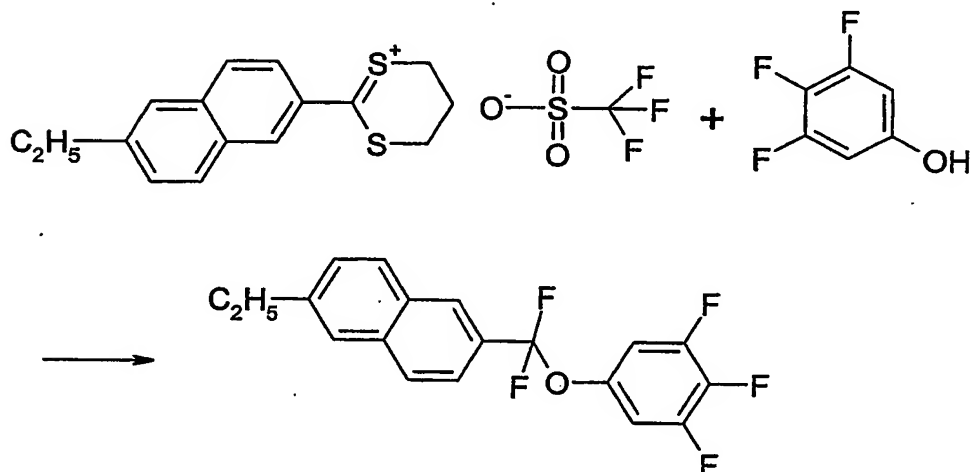
Herstellung von 2 α -[(Difluor-3,4,5-trifluorphenoxy)-methyl]-6 β -propyl-(4 α , 8 $\alpha\beta$)-decahydronaphthalin.



49,2 g (0,035 mol) des in Beispiel 2 erhaltenen Produkts mit einem angenommenen Gehalt von 50 % wurden in 300 ml Dichlormethan bei -70°C vorgelegt und eine Mischung aus 23,1 ml (0,166 mol) Triethylamin und 8,75 g (0,053 mol) 3,4,5-Trifluorphenol in 100 ml Dichlormethan bei dieser Temperatur zugetropft. Dabei fiel zwischenzeitlich ein farbloser Feststoff aus, der sich am Ende wieder auflöste. Man ließ 1,5 Stunden bei -70°C rühren, anschließend wurden bei dieser Temperatur 29,75 ml Triethylamintrishydrofluorid zugetropft, weitere 30 Minuten rühren gelassen, anschließend wurden 48,608 g (0,170 mol) 1,3-Dibrom-5,5-dimethylhydantoin zugegeben. Nach weiteren 1,5 Stunden ließ man den Ansatz auf 0°C erwärmen. Anschließend wurde die gelbe Suspension unter Rühren vorsichtig in NaCO₃-Lösung gegeben. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase nochmals mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden erneut mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach zweifachem Filtrieren über Kieselgel wurde das Produkt umkristallisiert. Es wurden 7,5 g (36,2 %) Produkt erhalten.

Beispiel 4

Herstellung von 2-[(Difluor-3,4,5-trifluorphenoxy)-methyl]-6-ethylnaphthalin.



22,5 g (0,053 mol) 2-(6-Ethylnaphth-2-yl)-1,3-dithian-2-ylum-trifluoromethansulfonat wurden in 440 ml Dichlormethan bei -70°C vorgelegt und eine Mischung aus 12,689 ml (0,090 mol) Triethylamin und 7,85 g (0,053 mol) 3,4,5-Trifluorphenol in 640 ml Dichlormethan bei dieser Temperatur zugetropft. Dabei fiel zwischenzeitlich ein farbloser Feststoff aus, der sich am Ende wieder auflöste. Man ließ 1,5 Stunden bei -70°C rühren, anschließend wurden bei dieser Temperatur 44,942 ml Triethylamintrihydrofluorid zugetropft, weitere 30 Minuten Rühren gelassen, anschließend wurden 73,65 g (0,257 mol) 1,3-Dibrom-5,5-dimethylhydantoin zugegeben. Nach weiteren 1,5 Stunden ließ man den Ansatz auf 0°C erwärmen. Anschließend wurde die gelbe Suspension unter Rühren vorsichtig in NaHCO₃-Lösung gegeben. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase nochmals mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden erneut mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Filtrieren über Kieselgel und einer Chromatographie über Kieselgel mit Heptan/Toluol (9:1) wurde das Produkt umkristallisiert. Es wurden 1,9 g (10,1 %) Produkt erhalten.

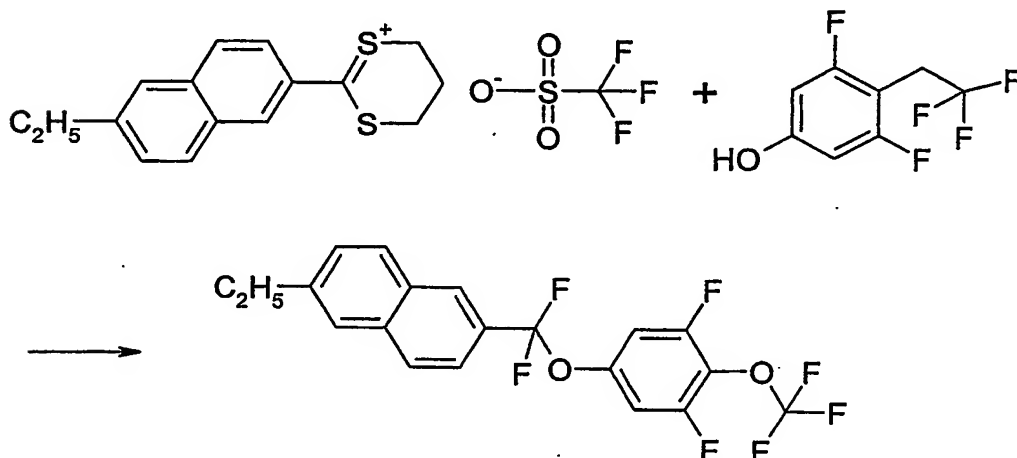
Das Edukt, 2-(6-Ethynaphth-2-yl)-1,3-dithian-2-ylum-trifluormethansulfonat wurde aus 6-Ethynaphthalin-2-carbonsäure auf analoge Weise, wie in den Beispielen 1 und 2 beschrieben, erhalten.

5

Beispiel 5

Herstellung von 2-[(Difluor-(3,5-difluor-4-trifluormethoxy)-phenoxy)-methyl]-6-ethylnaphthalin.

10



15

20

22,5 g (0,053 mol) 2-(6-Ethynaphth-2-yl)-1,3-dithian-2-ylum-trifluormethansulfonat wurden in 440 ml Dichlormethan bei -70°C vorgelegt und eine Mischung aus 12,69 ml (0,090 mol) Triethylamin und 13,349 g (0,053 mol) 3,5-Difluor-4-(trifluormethoxy)-phenol in 200 ml Dichlormethan bei dieser Temperatur zugetropft. Dabei fiel zwischenzeitlich ein farbloser Feststoff aus, der sich am Ende wieder auflöste. Man ließ 1,5 Stunden bei -70°C rühren, anschließend wurden bei dieser Temperatur 44,942 ml Triethylamintrishydrofluorid zugetropft, weitere 30 Minuten Rühren gelassen, anschließend wurden 73,65 g (0,257 mol) 1,3-Dibrom-5,5-dimethylhydantoin zugegeben. Nach weiteren 1,5 Stunden ließ man den Ansatz auf 0°C erwärmen. Anschließend wurde die gelbe Suspension unter Rühren vorsichtig in NaHCO₃-Lösung gegeben. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase nochmals mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden erneut mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen und das Lö-

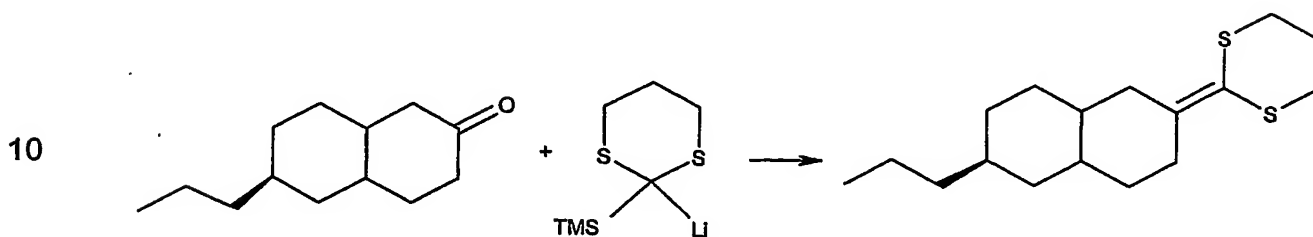
25

30

35

sungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Filtrieren über Kieselgel wurde das Produkt umkristallisiert. Es wurden 5,2 g (23,3 %) Produkt erhalten.

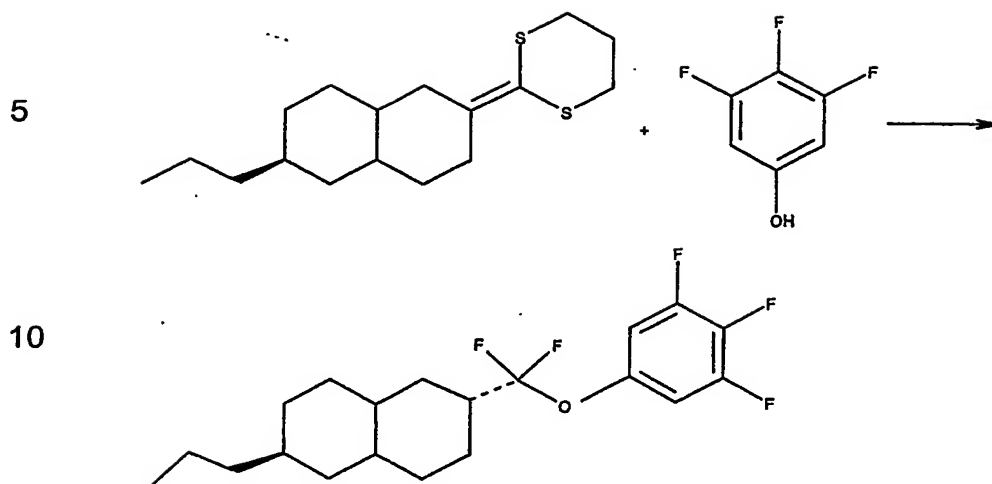
5 Beispiel 6



50,0 g (0,260 mol) 2-Trimethylsilyl-1,3-dithian wurden in 900 ml THF gelöst
und bei -70°C 167 ml (0,273 mol) einer 15 %-igen Lösung von n-Butyl-
lithium in Hexan zutropfen gelassen. Man ließ den Ansatz innerhalb von 4
Stunden allmählich auf 0°C auftauen, kühlte erneut auf -70°C und ließ an-
schließend eine Lösung von 50,0 g (0,260 mol) 6-n-Propyl-trans-decalin-2-
on in 100 ml THF zutropfen. Nach beendeter Zugabe wurde die Kühlung
entfernt und man ließ die klare gelbe Lösung über Nacht rühren. Anschlie-
ßend gab man den Ansatz auf 1000 ml Eiswasser, trennte die wäßrige
Phase ab und extrahierte diese dreimal mit je 300 ml Petrolether. Die ver-
einigten organischen Phasen wurden zweimal mit gesättigter Natriumchlo-
ridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmit-
tel wurde im Vakuum entfernt und das Rohprodukt aus n-Heptan
umkristallisiert. Man erhielt 63,2 g (82 %) des 2-(6β-Propyl-(4α, 8α)-
decahydronaphth-2-yliden-1,3-dithians als farblosen Feststoff.

30

35

Beispiel 7

15 50,0 g (0,169 mol) 2-(6β-Propyl-(4α, 8α)-decahydronaphth-2-yliden-1,3-dithian wurden in 200 ml Dichlormethan gelöst und unter Eiskühlung 14,8 ml (0,169 mol) Trifluormethansulfonsäure vorsichtig hinzugefügt. Nach 15 Minuten wurde die Kühlung entfernt und noch 30 Minuten bei

20 Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde der Ansatz auf -70°C gekühlt, eine Mischung aus 42,3 ml (0,304 mol) Triethylamin und 37,5 g (0,254 mol) 3,4,5-Trifluorphenol in 100 ml Dichlormethan hinzugegeben und 1 Stunde bei -70°C gerührt. Dann wurde die Lösung mit 136 ml (0,845 mol) Triethylamintrishydrofluorid versetzt und nach 5 Minuten eine

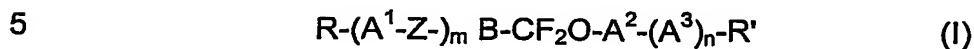
25 Suspension von 242 g (0,845 mol) 1,3-Dibrom-5,5-dimethylhydantoin in 300 ml Dichlormethan innerhalb von 30 Minuten portionsweise hinzugegeben. Man ließ noch 60 Minuten rühren, ließ den Ansatz auf -20°C auftauen und gab die orangefarbene Lösung unter Rühren auf 1 l eiskalte 1 M Natronlauge. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wäßrige Phase

30 dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand mit n-Hexan über Kieselgel filtriert und das Rohprodukt aus n-Hexan umkristallisiert. Man erhielt 55,3 g (87 %) des 2α-[(Difluor-3,4,5-trifluorphenoxy)-methyl]-6β-propyl-(4α, 8α)-decahydro-

35 naphthalin als farblose Kristalle (Schmelzpunkt: 56°C).

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

10 **R** Alkyl, in dem eine oder mehrere CH_2 -Gruppen unabhängig voneinander durch O, CF_2 , $CH=CH$, $CH=CF$, $CF=CF$ ersetzt sein können mit der Maßgabe, dass Peroxidstrukturen O-O und Formaldehyd-acetale O- CH_2 -O ausgeschlossen sind,

15 **A¹** unabhängig voneinander 1,4-Cyclohexylen, 2,5-1,3-Dioxanylen, 1,3-Cyclobutylen oder



20 **A², A³** 1,4-Phenylen, in denen unabhängig voneinander ein bis vier Wasserstoffe durch Fluor oder ein oder zwei CH -Gruppen durch N ersetzt sein können,

25 **Z** Einfachbindung, $-CH_2-CH_2-$, $-CF_2-CF_2-$, $-CH=CH-$, $-CF=CF-$, $-CH=CF-$ oder $-CF=CH-$,

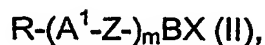
30 **B** 2,6-disubstituiertes Naphthalin, 2,6-disubstituiertes 5, 6, 7, 8-Tetrahydronaphthalin oder 2,6-disubstituiertes trans-Dekalin,

R' R, F, OCF_3 , OCF_2H , CF_3 , Cl, SF_5 , CN, NCS, und

35 **m, n** unabhängig voneinander 0 oder 1 bedeuten,

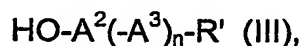
umfassend die folgenden Schritte:

- a) Überführen einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der X Halogen oder =O bedeutet und die anderen Symbole die in Bezug auf Formel (I) angegebene Bedeutung haben, in ein Carbonsäurederivat unter Abspaltung der Gruppe X und Einführen eines C1-Bausteins;

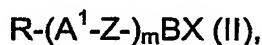
- b) Umsetzen des Carbonsäurederivats mit einem Phenol der allgemeinen Formel



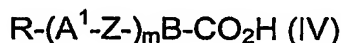
in der A^2 , A^3 , R' und n die in Bezug auf Formel (I) angegebene Bedeutung haben, unter Erhalt der Verbindung der Formel (I).

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass Schritt a) wie folgt durchgeführt wird:

- a') Überführen einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der X ein Halogen bedeutet und die anderen Symbole die in Bezug auf Formel (I) angegebene Bedeutung haben, in die entsprechende Grignard-Verbindung, Umsetzen der erhaltenen Grignard-Verbindungen mit CO_2 und Hydrolyse zur entsprechenden Carbonsäure der Formel



oder einem Salz davon.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass X in Formel (II) ausgewählt ist aus der Gruppe Cl, Br und I und besonders bevorzugt Br ist.
- 5 4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass zur Herstellung der Grignard-Verbindung eine Verbindung der Formel (II) mit B = 2,6-Dekaliny, 2,6-Tetrahydronaphthyl oder 2,6-Naphthyl mit Magnesium in einem Lösungsmittel, das mindestens ein unpolares Lösungsmittel und mindestens ein polares Lösungsmittel aufweist, unter externer Wärmezufuhr umgesetzt wird.
- 10 5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Umsetzung der Grignard-Verbindung mit gasförmigem CO₂ erfolgt.
- 15 6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass die Ester aus den Säuren (IV) und den Phenolen der Formel (III) HO-A²(-A³)_n-R', in der A², A³, R' und n die in Bezug auf Formel (I) angegebene Bedeutung haben, durch Umsetzung unter wasserabspaltenden Bedingungen erhalten werden.
- 20 7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Ether (I) aus den Estern durch Überführung in die Bisalkylthionium-Salze (V) und Umsetzung dieser mit dem Phenol (III) in einer oxidativen Fluordesulfurierung erhalten werden.
- 25 8. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Carbonsäure (IV) mit einem vorzugsweise cyclischen Alkylthiol, insbesondere aus der Gruppe Ethandithiol, Propandithiol und 1,2-Benzoldithiol zum Bisalkylthionium-Salz umgesetzt wird.
- 30 9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass bei der Fluordesulfurierung als Oxidationsmittel eine Verbindung eingesetzt wird, die Haloniumäquivalente freisetzt, vorzugsweise aus der Gruppe Dibromhydantoin, Dimethyldibromhydantoin, N-Bromsuccinimid, N-Iodsuccinimid, 1,3-Dibrom-5,5-Dimethylhydan-
- 35

toin, SO_2Cl_2 , SO_2ClF , Nitrosonium- und Nitroniumsalze, Chloramin T und Brom, besonders bevorzugt Brom.

- 5 10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass das Fluorierungsmittel ausgewählt ist aus aliphatischen und aromatischen Amin-Fluorwasserstoff-Komplexen, Pyridin-Fluorwasserstoffkomplexen, $\text{NEt}_3 \cdot 3\text{HF}$, 50 % HF in Pyridin, Melamin \cdot HF und Polyvinylpyridin \cdot HF.
- 10 11. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass der Ester unter Bildung der Thioester als Zwischenprodukt mit einem Fluorierungsmittel in Gegenwart eines Oxidationsmittels, vorzugsweise eines Bromierungsmittels, zu den Ethern (I) umgesetzt wird.
- 15 12. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass Schritt a) wie folgt durchgeführt wird:
- 20 a“) Überführen einer Verbindung der allgemeinen Formel
- $$\text{R}-(\text{A}^1\text{-Z})_m\text{BX (II)},$$
- in der X eine =O Gruppe ist, in ein Bis(alkylthio)carbenium-Salz durch Umsetzung mit einer geeigneten schwefelhaltigen Verbindung.
- 25 13. Verfahren nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass ein Ketendithioketal durch Umsetzung von (II) mit einem 2-Silyl-1,3-Dithian, das gegebenenfalls substituiert sein kann, vorzugsweise 2-Trimethylsilyl-1,3-dithian, in Gegenwart einer deprotonierenden Verbindung, vorzugsweise Alkylolithium, besonders bevorzugt n-Butyllithium, hergestellt wird, das anschließend in ein Bis(alkylthio)carbenium-Salz überführt wird, vorzugsweise durch Ansäuern.
- 30 14. Verfahren nach Anspruch 12 oder 13, dadurch gekennzeichnet, dass die zur Protonierung eingesetzte Säure eine der allgemeinen Formel
- 35

H^+Y^- ist, vorzugsweise Trifluormethansulfonsäure oder Tetrafluorbor-säure-Diethyletherkomplex.

- 5 15. Verfahren nach einem der Ansprüche 12 bis 14, dadurch gekenn-
zeichnet, dass das Bis(alkylthio)carbeniumsalz ein nicht- oder
schwach-koordinierendes Anion aufweist, das vorzugsweise ausge-
wählt ist aus der Gruppe, die gebildet ist von Tetrafluoroborat, He-
xafluorophosphat, Perchlorat sowie Perfluoralkylsulfonat, insbeson-
dere Trifluormethansulfonat.
- 10 16. Verfahren nach einem der Ansprüche 12 bis 15, dadurch gekenn-
zeichnet, dass Oxidationsmittel eine Verbindung eingesetzt wird, die
Haloniumäquivalente freisetzt, vorzugsweise Dimethyldibromhydant-
oin, N-Bromsuccinimid, N-Jodsuccinimid, 1,3-Dibrom-5,5-Dimethyl-
15 hydantoin, SO_2Cl_2 , SO_2ClF , Nitrosonium- und Nitroniumsalze, Chlo-
ramin T oder Brom, besonders bevorzugt Brom.
- 20 17. Verfahren nach einem der Ansprüche 12 bis 16, dadurch gekenn-
zeichnet, dass das Fluorierungsmittel ausgewählt ist aus der Gruppe,
die gebildet ist von aliphatischen und aromatischen Amin-Fluorwas-
serstoff-Komplexen, Pyridin-Fluorwasserstoffkomplexen, $NEt_3 \cdot 3HF$,
50 % HF in Pyridin, Melamin $\cdot HF$ und Polyvinylpyridin $\cdot HF$.

25

30

35

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/12039

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C41/03 C07C43/225 C07C51/15 C07D339/08

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C C07D C09K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, INSPEC, COMPENDEX, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|---|-----------------------|
| Y | EP 1 108 700 A (DAINIPPON INK & CHEMICALS) 20 June 2001 (2001-06-20) cited in the application page 38 - page 39 page 48 - page 50 claims 1-4, 21, 24 | 1-17 |
| Y | DE 100 10 537 A (MERCK PATENT GMBH) 6 September 2001 (2001-09-06) cited in the application page 3; figure 1 page 2, line 41 - page 3, line 10 page 5, line 7 - line 9; claims 1-6; examples 2-5, 8, 9 | 1-17 |
| | ----- -/- | |

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the International filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

19 January 2004

Date of mailing of the International search report

01 MAR 2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Seelmann, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/12039

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|---|-----------------------|
| Y | <p>L.F. FIESER ET AL.: "The synthesis of 3-substituted derivatives of methylcholanthrene" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 59, 1937, pages 2561-2564, XP002267305</p> <p>Absatz: "reactivity of 1,6-dibromonaphthalene" page 2564, left-hand-column</p> | 1-17 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/12039

| Patent document cited in search report | | Publication date | | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---|---------------------|----|----------------------------|---------------------|
| EP 1108700 | A | 20-06-2001 | JP | 2000229896 A | 22-08-2000 |
| | | | AU | 5304099 A | 14-03-2000 |
| | | | CA | 2341475 A1 | 02-03-2000 |
| | | | EP | 1108700 A1 | 20-06-2001 |
| | | | CN | 1321141 T | 07-11-2001 |
| | | | WO | 0010952 A1 | 02-03-2000 |
| | | | JP | 2000136155 A | 16-05-2000 |
| | | | TW | 464684 B | 21-11-2001 |
| <hr/> | | | | | |
| DE 10010537 | A | 06-09-2001 | DE | 10010537 A1 | 06-09-2001 |
| | | | AU | 4649701 A | 12-09-2001 |
| | | | CN | 1411455 T | 16-04-2003 |
| | | | WO | 0164667 A1 | 07-09-2001 |
| | | | EP | 1259503 A1 | 27-11-2002 |
| | | | JP | 2003525286 T | 26-08-2003 |
| | | | TW | 538117 B | 21-06-2003 |
| | | | US | 2003069433 A1 | 10-04-2003 |
| <hr/> | | | | | |

INTERNATIONALER RESEARCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/12039

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07C41/03 C07C43/225 C07C51/15 C07D339/08

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RESEARCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07C C07D C09K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, INSPEC, COMPENDEX, BEILSTEIN Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Beitr. Anspruch Nr. |
|------------|---|---------------------|
| Y | EP 1 108 700 A (DAINIPPON INK & CHEMICALS) 20. Juni 2001 (2001-06-20) in der Anmeldung erwähnt Seite 38 - Seite 39 Seite 48 - Seite 50 Ansprüche 1-4,21,24 | 1-17 |
| Y | DE 100 10 537 A (MERCK PATENT GMBH) 6. September 2001 (2001-09-06) in der Anmeldung erwähnt Seite 3; Abbildung 1 Seite 2, Zeile 41 - Seite 3, Zeile 10 Seite 5, Zeile 7 - Zeile 9; Ansprüche 1-6; Beispiele 2-5,8,9 | 1-17 |

-/-

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

- "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- "Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

27. Februar 2004

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

01 MAR 2004

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2260 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040. Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Beauftragter

Seelmann, M

BEST AVAILABLE COPY

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|---|--------------------|
| Y | <p>L.F. FIESER ET AL.: "The synthesis of 3-substituted derivatives of methylcholanthrene" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, Bd. 59, 1937, Seiten 2561-2564, XP002267305 Absatz: "reactivity of 1,6-dibromonaphthalene" Seite 2564, linke Spalte</p> | 1-17 |

INTERNATIONALE RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/12039

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | | Datum der Veröffentlichung |
|--|---|-------------------------------|-----------------------------------|---------------|-------------------------------|
| EP 1108700 | A | 20-06-2001 | JP | 2000229896 A | 22-08-2000 |
| | | | AU | 5304099 A | 14-03-2000 |
| | | | CA | 2341475 A1 | 02-03-2000 |
| | | | EP | 1108700 A1 | 20-06-2001 |
| | | | CN | 1321141 T | 07-11-2001 |
| | | | WO | 0010952 A1 | 02-03-2000 |
| | | | JP | 2000136155 A | 16-05-2000 |
| | | | TW | 464684 B | 21-11-2001 |
| DE 10010537 | A | 06-09-2001 | DE | 10010537 A1 | 06-09-2001 |
| | | | AU | 4649701 A | 12-09-2001 |
| | | | CN | 1411455 T | 16-04-2003 |
| | | | WO | 0164667 A1 | 07-09-2001 |
| | | | EP | 1259503 A1 | 27-11-2002 |
| | | | JP | 2003525286 T | 26-08-2003 |
| | | | TW | 538117 B | 21-06-2003 |
| | | | US | 2003069433 A1 | 10-04-2003 |